



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Valores normales de las pruebas MSOAC en población sana en Bogotá y comparación entre administración guiada y administración autónoma de las pruebas en el año 2019**

**Laura Estefanía Arenas Vargas**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Bogotá D.C., Colombia  
2019

# **Valores normales de las pruebas MSOAC en población sana en Bogotá y comparación entre administración guiada y administración autónoma de las pruebas en el año 2019**

**Laura Estefanía Arenas Vargas**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título  
de:

**Especialista en Neurología Clínica**

Director:

Rodrigo Pardo Turriago

Profesor titular

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

Coinvestigadores:

Lorena Lopez Reyes, NR

Simón Cárdenas Robledo, MD

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Bogotá D.C., Colombia

2019

# Agradecimientos

A mis padres.

A Simón Cárdenas y Lorena Lopez, por su invaluable apoyo en el planteamiento y desarrollo del presente trabajo, así cómo por sus aportes al análisis estadístico definitivo.

# Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria inmunomediada del sistema nervioso central (1), y es una de las causas más frecuentes de discapacidad en personas jóvenes, con una prevalencia global de 30 por cada 100.000 personas (2). Suele debutar con síntomas sensitivos, síndromes de tallo, neuritis óptica o mielitis transversa. Los fenotipos de presentación y curso de la EM se categorizan en 4 grupos clínicos: Síndrome clínico aislado, EM recaída-remisión, EM secundaria progresiva y EM primaria progresiva (32). El diagnóstico se rige por los criterios McDonald 2017 que se basan en la diseminación en tiempo y en espacio (36). El deterioro neurológico y las manifestaciones de la enfermedad varían con el tiempo y son diferentes en cada paciente, por lo que no es sencillo la objetivación del estado de la enfermedad. Desde hace unos años, el Consorcio de Evaluación de Desenlaces en Esclerosis Múltiple (MSAOC) ha venido estableciendo herramientas sensibles, prácticas, costo-efectivas, clínicamente significativas y reproducibles para medir los desenlaces clínicos en los estudios de pacientes con esclerosis múltiple, evaluando cuatro dominios principales: marcha, cognición, visión y destreza manual (46). Se desconocen hasta el momento valores de referencia de normalidad de estas pruebas, por lo tanto, este trabajo busca determinar los valores de referencia en personas sanas de una población en Bogotá, Colombia.

Recientemente se han desarrollado nuevas herramientas digitales en la atención médica de las personas que viven con Esclerosis Múltiple con el objetivo de realizar un monitoreo clínico ambulatorio de los pacientes (75). Es necesario establecer la correlación de los resultados de estas pruebas de seguimiento entre la aplicación guiada por un examinador y la aplicación autónoma de las mismas. Esto último es el segundo objetivo del presente trabajo.

## Abreviaciones

<b>MSOAC</b>	Consortio de evaluación de desenlaces en Esclerosis múltiple
<b>EM</b>	Esclerosis múltiple
<b>NMO</b>	Neuromielitis óptica
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>AQP-4</b>	Acuaporina-4
<b>CIS</b>	Síndrome clínicamente aislado
<b>RIS</b>	Síndrome radiológicamente aislado
<b>EDSS</b>	Escala de discapacidad extendida
<b>MSFC</b>	Compuesto Funcional de Esclerosis Múltiple
<b>AI</b>	Índice ambulatorio
<b>T25FW</b>	Prueba de la caminata de 25 pies
<b>9-HPT</b>	Test de los 9 hoyos
<b>SDMT</b>	Test de dígito símbolo
<b>LCAV</b>	Agudeza visual de bajo contraste
<b>HCVA</b>	Agudeza visual de alto contraste
<b>SDMT</b>	Test de dígito símbolo

## 1. Justificación

La esclerosis múltiple es una de las principales causas de discapacidad motora y cognitiva en personas jóvenes. El deterioro neurológico y las manifestaciones clínicas de esta enfermedad varían entre cada paciente y con el tiempo, lo que dificulta la cuantificación de la evaluación del estado de la enfermedad. Existen limitaciones en las escalas ampliamente usadas como el EDSS y el MSFC, por tal motivo, el Consorcio de Evaluación de Desenlaces en Esclerosis Múltiple (MSAOC) estableció herramientas sensibles, prácticas, costo-efectivas, clínicamente significativas y reproducibles para medir los desenlaces en los ensayos clínicos. Sin embargo dichas pruebas requieren valores de referencia de normalidad que deben ser individualizadas en cada población por lo tanto este trabajo pionero busca determinar los valores de referencia de tres de las cuatro pruebas en personas sanas de Bogotá, Colombia, como paso inicial y así tener valores de normalidad para ser comparados con la primera evaluación de las personas con esclerosis múltiple y determinar de una forma objetiva que tan avanzada está la enfermedad en la primera consulta, lo cual podría tener un papel en el pronóstico y tratamiento de estos pacientes. Es necesario establecer la correlación de los resultados de estas pruebas de seguimiento entre la aplicación guiada y la aplicación autónoma de las mismas con el objetivo de desarrollar herramientas a futuro con validez clínica y estadística para la evaluación ambulatoria del paciente desde su casa o su lugar de trabajo.

## **2. Preguntas de investigación**

¿Cuáles son los valores de normalidad de las pruebas de desenlace en esclerosis múltiple establecidas por MSOAC en una población de Bogotá, Colombia?

¿Cuál es la correlación entre la aplicación guiada y la aplicación autónoma de las pruebas de desenlace en esclerosis múltiple establecidas por MSOAC en una población de Bogotá, Colombia?

## **3. Marco teórico**

### **3.1 Definición de la esclerosis múltiple**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante e inflamatoria del sistema nervioso central mediada por el sistema inmunológico. Esta enfermedad se caracteriza patológicamente por áreas multifocales de desmielinización con pérdida de oligodendrocitos, cicatrización astrogial y lesión axonal secundaria (1).

### **3.2 Epidemiología de la esclerosis múltiple**

Según el último reporte de la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, aproximadamente 2.3 millones de personas en el mundo viven con esta enfermedad. Su prevalencia es heterogénea siendo más alta en Norteamérica (140/100.000) y Europa (108/100.000) y más baja en Asia y África (2/100.000), con una prevalencia global de 30 por cada 100.000 personas (2).

La EM afecta con mayor frecuencia a las mujeres, con una relación de 2:1. La edad media de presentación de la enfermedad se encuentra en los 23 años para las mujeres y los 30 años para los hombres (4).

Se han descrito algunos factores de riesgo para la aparición de la enfermedad dentro de los cuales se encuentran algunos factores genéticos, especialmente las variaciones que involucran el locus HLA-DRB1 (5). Se ha propuesto que existe una relación inversa entre la exposición solar, la radiación ultravioleta o los niveles de vitamina D, y el riesgo de presentar EM (6). El tabaquismo y la obesidad en la infancia y adolescencia también podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de la EM (7,8).

Con respecto a la epidemiología en Colombia, se publicó un estudio en el 2015 (3) donde reportan que se atendieron, en el período 2009-2013, un total de 3.462 personas con diagnóstico de EM. La prevalencia nacional para el período fue de 7,52/100.000, con las

cifras más altas en Bogotá (16,25), donde se atendieron 1.213 pacientes, seguido de los departamentos del Quindío (13,03) y Risaralda (11,18). La mayor proporción de pacientes se encuentra entre los 50 y 54 años, y las mujeres representan más del 70%.

### 3.3 Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica depende de la localización de la lesión (o lesiones) desmielinizantes: Neuritis óptica, síndromes de tallo, síndromes cerebelosos, compromiso de tractos largos o mielopatía.

Las manifestaciones comunes de la EM incluyen síntomas sensitivos en las extremidades o la cara, pérdida visual unilateral, debilidad motora aguda o subaguda, diplopía, trastornos de la marcha, vértigo, problemas de la vejiga, ataxia, mielitis transversa aguda y dolor.

**Disfunción sexual y de esfínteres:** El 50% de los pacientes refieren disfunción intestinal y el 75% vesical (9). El compromiso de las alteraciones sexuales y de los esfínteres usualmente va en paralelo a el grado de compromiso motor en las extremidades inferiores. La queja urinaria más frecuente es la urgencia (que resulta de la contracción no inhibida del detrusor debido a una lesión suprasegmentaria), sin embargo existen otros tipos de vejiga neurogénica en EM dependiendo del mecanismo subyacente, lo que lleva a una falla de la vejiga para el vaciamiento o almacenamiento de orina (10). Alrededor del 50% de los pacientes con EM se vuelven sexualmente inactivos debido a disminución de la libido, disfunción eréctil, eyaculación prematura o dispareunia (27)

**Alteración cognitiva:** El 70% de los pacientes con EM tienen algún grado de compromiso cognitivo en pruebas neuropsicológicas (11). Los dominios que con mayor frecuencia están comprometidos son la atención, la memoria a corto plazo, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas (12). El perfil cognitivo de cada paciente varía según la presentación de la enfermedad dado que los fenotipos clínicos progresivos, a diferencia de la EM recaída-remisión, tienen peor rendimiento cognitivo (13).

El grado de deterioro cognitivo en pacientes con EM se correlaciona con la gravedad de la patología cerebral y la carga lesional en la RMN incluida la presencia de agujeros negros, la atrofia del cortical, del cuerpo caloso y del tálamo (14)

**Depresión:** Algunos estudios han demostrado que hasta un 30% de los pacientes con EM tienen algún grado de compromiso en el afecto (15) y se ha sugerido un mayor riesgo de suicidio en esta población (16). La depresión no solo tiene un impacto negativo en la calidad de vida, también deteriora la función cognitiva de los pacientes con EM.



**Fatiga:** Se trata del síntoma más común en EM (17) y se describe como agotamiento físico no relacionado con la cantidad de actividad física, es calificado como el síntoma que más causa dificultad en las actividades diarias. La fatiga a menudo se asocia con un ataque agudo de EM y puede preceder a las características neurológicas focales del ataque y persistir mucho después de que el ataque haya disminuido (18). Además, la fatiga se ha correlacionado con medidas de lesión axonal cerebral, lo que implica un componente del sistema nervioso central para el desarrollo de la fatiga. Sin embargo, existe una correlación pobre entre la fatiga y la carga lesional de la EM (19).

**Alteraciones oculomotoras:** Es frecuente que los pacientes con EM manifiesten algún síntoma ocular como oscilopsia o diplopía, esto ocurre secundario lesiones del tallo cerebral que llevan a la presencia de oftalmoplejía internuclear, síndrome del uno y medio, desviación vertical de la mirada, síndrome dorsal del mesencéfalo, nistagmo pendular, sacadización de la mirada o de forma menos frecuente flutter ocular y opsolonus (20).

**Pérdida de agudeza visual:** La neuritis óptica es la alteración más frecuente de la vía visual en pacientes con EM, se presenta como dolor ocular agudo o subagudo que se acentúa con los movimientos oculares seguido por pérdida visual gradual con escotomas que afectan la visión central, usualmente es unilateral o asimétrica. Al examen físico se encuentra un defecto pupilar aferente, papiledema solo si hay compromiso de la cabeza del nervio óptico, posteriormente el disco óptico se vuelve pálido como resultado de la pérdida axonal y la gliosis resultante. Esta palidez predomina en el segmento temporal del disco (21).

**Vértigo:** El vértigo es reportado en 30 a 50% de los pacientes con EM. La causa más frecuente de vértigo en EM suele ser el vértigo posicional paroxístico benigno (22), sin embargo algunas veces se encuentra en relación con la presencia de lesiones desmielinizantes en las vías vestibulares en dado caso se acompaña de otros síntomas que reflejan la disfunción de los nervios craneanos adyacentes como hipoacusia, alteraciones en la sensibilidad facial o diplopía.

**Síntomas motores:** En los pacientes con EM la paraparesia es más frecuente que el compromiso en miembros superiores y la debilidad suele ser asimétrica. Al examen físico se encuentran signos de motoneurona superior. El 86% de los pacientes con EM manifiestan algún grado de espasticidad (23). Sin embargo, no es infrecuente encontrar hiporreflexia dado la presencia de lesiones que interrumpen el arco reflejo a nivel medular o por las lesiones en vías cerebelosas. También es posible encontrar amiotrofia secundaria a la denervación muscular por la lesión axonal o por radiculopatías o neuropatías por atrapamiento.

**Incoordinación:** Problemas en la marcha o en la realización de acciones coordinadas con manos y brazos, así como disartria ocurren frecuentemente por compromiso de las

vías cerebelosas, usualmente estos síntomas están mezclados con los signos piramidales. El examen físico revela dismetría, hipotonía, descomposición de los movimientos complejos, temblor de intención (24)

**Síntomas sensitivos (superficiales y profundos):** Suelen ser la característica inicial de la EM y están presentes en casi todo el curso de la enfermedad. Los síntomas sensitivos corresponden a hipoestesias, parestesias, disestesias o alodinia, pueden reflejar una lesión del tracto espinotalámico, de la columna posterior de la médula espinal o de las raíces dorsales

**Dolor:** El dolor asociado a la EM puede provenir de fuentes neurogénicas o no neurogénicas. La prevalencia de dolor en los pacientes con EM es del 63% (25) y suele ser secundario a cefalea, lumbalgia, dolor neuropático en extremidades, signo de Lhermitte (sensación de corrientazo que desciende por la columna al flexionar el cuello), espasmos dolorosos y neuralgia del trigémino (26).

**Desórdenes del sueño:** Los principales desórdenes del sueño en pacientes con EM son insomnio, síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño, movimientos periódicos de las piernas, alteración del comportamiento del sueño REM y narcolepsia (28). La interrupción del sueño en estos pacientes puede llevar a somnolencia diurna, aumento del dolor y empeoramiento de la fatiga.

**Sensibilidad al calor:** Todos los síntomas y signos previamente descritos pueden empeorar con el aumento de temperatura corporal, a esto se le llama el Fenómeno de Uhthoff (29). Esta condición es experimentada por el 60 a 80% de los pacientes con EM (30). El fenómeno ocurre como resultado del desarrollo del bloqueo de conducción en las vías centrales a medida que aumenta la temperatura corporal. Normalmente, el factor de seguridad de la conducción nerviosa disminuye al aumentar la temperatura hasta que se alcanza un punto en el que se produce bloqueo de conducción; este punto de bloqueo de conducción se alcanza a una temperatura mucho más baja en los nervios desmielinizados (31).

Las presentaciones debidas a síndromes corticales como la afasia, las crisis convulsivas o las alteraciones en los campos visuales pueden aparecer con menor frecuencia. Los síntomas y signos que se presentan pueden ser monosintomáticos (secundarios a una sola lesión) o polisintomáticos (secundarios a más de una lesión).

### 3.4 Presentación de la enfermedad

Los fenotipos de presentación y curso de la EM se categorizan en 4 grupos clínicos: Síndrome clínico aislado, EM recaída-remisión, EM secundaria progresiva y EM primaria progresiva (32).

**El síndrome clínico aislado (CIS)** es el primer episodio sugestivo de EM, se caracteriza por una presentación monofásica de síntomas y signos que reflejan un evento desmielinizante focal, se desarrolla de forma aguda o subaguda con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación y debe ocurrir en ausencia de fiebre o infección. Los síndromes clínicos suelen corresponder a neuritis óptica, síndromes de tallo o mielitis transversa (33).

**EM Recaída-Remisión** se caracteriza por exacerbaciones clínicas definidas con recuperación total o con secuelas y déficit residual después de la recuperación. Hay una progresión mínima de la enfermedad durante los períodos entre las recaídas de la enfermedad, aunque las recaídas en sí mismas pueden dejar una discapacidad residual grave. Este tipo de EM representa del 85 al 90% de los casos al inicio de la enfermedad (34). El ataque inicial es un síndrome clínicamente aislado, aunque los pacientes pueden cumplir con la definición formal de EM con un solo episodio clínico si su RMN revela la presencia simultánea de lesiones que realzan y que no realzan con el contraste. La mayoría de los pacientes con EM recaída-remisión eventualmente ingresarán a una fase progresiva secundaria. La duración mínima de una recaída es de 24 horas y se diferencia de las pseudorecaídas porque ocurren en ausencia de fiebre o infección (32).

**EM secundaria progresiva** se caracteriza porque inicialmente tiene un patrón de recaída-remisión seguido de un empeoramiento gradual con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y mesetas. Sin embargo, no existen criterios establecidos para determinar cuándo la EM recaída-remisión se convierte en EM progresiva secundaria por lo que su diagnóstico se realiza retrospectivamente. La transición de la EM recaída-remisión a la EM secundaria progresiva generalmente ocurre de 10 a 20 años después del inicio de la enfermedad (32).

**EM primaria progresiva** se trata de un curso clínico con acumulación de discapacidad progresiva desde el inicio de la enfermedad, puede cursar con mesetas ocasionales, mejorías transitorias o recaídas. Corresponde al 10% de los pacientes con EM. La presentación clínica inicial más frecuente es la mielopatía. Estos pacientes tienen una distribución de sexo más pareja que los pacientes con EM recaída-remisión, tienden a tener una edad más tardía de inicio y pueden tener un peor pronóstico para la discapacidad final (35).

### 3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de EM debe sospecharse cuando un paciente joven presente uno o más episodios de desmielinización del sistema nervioso central, representados como neuritis óptica, síndromes de tallo, síndromes cerebelosos, compromiso de tractos largos o mielopatía. La evaluación comienza con una historia clínica detallada y un examen

neurológico completo. Todos los pacientes evaluados deben tener al menos una RMN cerebral simple y contrastada. Si con esta evaluación, no se logran cumplir los criterios clínicos, es necesaria la realización de bandas oligoclonales en LCR y en ocasiones pueden realizarse potenciales evocados visuales y/o tomografía de coherencia óptica para apoyar el diagnóstico (36).

La RMN es la prueba de elección para apoyar el diagnóstico clínico de EM (37). Los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM incluyen requisitos específicos en RMN para la demostración de la diseminación en tiempo y en espacio. El rendimiento de la RMN para el diagnóstico es alto, con una sensibilidad del 87% y especificidad del 73% (37). Las lesiones cerebrales se localizan típicamente en la región periventricular, cuerpo calloso y centro semioval y se ven hiperintensas en T2/FLAIR e hipointensas en T1. Las lesiones medulares con casi tan frecuentes como las cerebrales y se caracterizan por tener poco o nulo efecto de volumen, ser hiperintensas en T2 y STIR, medir al menos 3 mm y no más de 2 segmentos vertebrales en longitud y comprometer la parte dorsolateral de la medula en su corte transversal (38). Las lesiones agudas de EM tienen a ser más grandes que las lesiones crónicas y con márgenes mal definidos, a medida que resuelven se vuelven más pequeñas y con márgenes más nítidos (39). La captación de medio de contraste se asocia a placas nuevas o activas y desaparece después de 30 a 40 días, rara vez persiste hasta 8 semanas (40). El realce suele ser homogéneo, sin embargo, pueden realzar en anillo y en este caso se relacionan con actividad acelerada y daño tisular extenso (41). La mayoría de las lesiones de EM son isointensas para la sustancia blanca en la RMN potenciada en T1, pero algunas son hipointensas o aparecen como "agujeros negros" (42), particularmente en la región supratentorial. Estas lesiones hipointensas son inespecíficas en un punto de tiempo determinado, ya que casi la mitad volverá a la normalidad en unos pocos meses. La desaparición de un agujero negro es más probable debido a la remielinización y la resolución del edema (43). Aunque la evidencia es limitada, se cree que los agujeros negros persistentes son marcadores de desmielinización severa y pérdida axonal (44).

La medición de bandas oligoclonales (BOC) en LCR se hace necesaria cuando la clínica sugiere EM pero no se cumplen los criterios radiológicos para diseminación en tiempo, dado que según los criterios de McDonald la presencia de BOC en LCR es un sustituto de la diseminación en tiempo. También es útil su medición en pacientes con CIS que no cumplen criterios de diseminación en espacio como evaluación del riesgo de progresión a EM (45).

### **Criterios de McDonald**

Los criterios de McDonald para el diagnóstico de la esclerosis múltiple, revisados en 2017, se aplican principalmente a los pacientes que tienen un síndrome clínicamente aislado típico que sugiera el inicio de la EM recaída-remisión (36) o una EM primaria progresiva de la siguiente manera:

- Para pacientes con antecedentes de dos o más ataques clínicos de EM que tienen evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo que involucra una lesión en una ubicación anatómica distinta, no son necesarios datos adicionales para hacer el diagnóstico de EM. Sin embargo, la resonancia magnética cerebral debe realizarse en todos los pacientes evaluados.
- Para pacientes con un historial de dos o más ataques que tengan evidencia clínica objetiva de una sola lesión, los criterios requieren evidencia adicional de diseminación en el espacio, demostrados por lesiones hiperintensas T2 características de EM en al menos dos de las cuatro regiones típicas del sistema nervioso central (periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial y de la médula espinal) o por el desarrollo de un ataque clínico, respaldado por evidencia clínica objetiva, que implique un sitio diferente del sistema nervioso central
- Para los pacientes con un ataque que tengan evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones, los criterios requieren evidencia adicional de diseminación en el tiempo, como lo demuestra el desarrollo de un ataque clínico adicional respaldado por evidencia clínica objetiva, o demostrado con RMN por la presencia simultánea de lesiones que realcen con el contraste y que no realcen en cualquier momento, o por una nueva lesión hiperintensa T2 y / o con captación en la resonancia magnética de seguimiento, independientemente de su momento con referencia a una exploración basal, o (como un sustituto de la diseminación en el tiempo) por la presencia de bandas oligoclonales específicas del líquido cefalorraquídeo
- Para los pacientes con progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM progresiva primaria y sin una mejor explicación para la presentación clínica, los criterios de McDonald requieren evidencia de un año de progresión de la enfermedad (determinación retrospectiva o prospectiva), independientemente de la recaída clínica, más dos de los tres criterios siguientes:
  - Una o más lesiones hiperintensas T2 características de la EM en una o más de las áreas periventricular, cortical o yuxtacortical o infratentorial
  - Dos o más lesiones hiperintensas T2 en la médula espinal
  - Presencia de bandas oligoclonales específicas del líquido cefalorraquídeo

## 3.6 Medidas de desenlace

El deterioro neurológico y las manifestaciones clínicas de la EM varían entre cada paciente y con el tiempo, lo que dificulta la cuantificación de la evaluación del estado de la enfermedad. Existen limitaciones en las escalas ampliamente usadas como el EDSS y el MSFC, por tal motivo, la FDA creó una herramienta de desarrollo de medicamentos (DDT) para mejorar la eficiencia y efectividad de los ensayos clínicos (47). El Consorcio

de Evaluación de Desenlaces en Esclerosis Múltiple (MSAOC) es una coalición que incluye representantes de la industria, academia, agencias reguladoras y personas con EM. MSAOC se estableció en el 2012 para acelerar el desarrollo de nuevas terapias para EM a través del desarrollo de nuevas herramientas para medir los desenlaces en los ensayos clínicos. El objetivo principal de MSAOC es desarrollar medidas de desenlace que sean sensibles, prácticas, costo-efectivas, clínicamente significativas, reproducibles y que puedan ser calificadas por las agencias reguladoras como objetivo primario en ensayos clínicos con el objetivo de reducir, detener o revertir la progresión de discapacidad en EM.

Los dominios de discapacidad tenidos en cuenta por MSAOC son: marcha, destreza manual, cognición y visión. Existen otros aspectos clínicos que contribuyen a la discapacidad de pacientes con EM (por ejemplo, fatiga, dolor, función sexual), sin embargo, estos son subjetivos y por lo tanto no son susceptibles de ser cuantificados clínicamente (46). Las medidas de desenlace propuestas para la evaluación de cada uno de esos cuatro dominios se describen a continuación.

### **3.6.1 Prueba de la caminata de 25 pies (T25FW)**

#### **3.6.1.1 Introducción**

La disfunción en la marcha ha sido reconocida como una característica cardinal en EM desde los primeros relatos históricos de la enfermedad (48) y actualmente representa un objetivo primario de evaluación y monitorización de pacientes tanto en investigación como en la práctica clínica (49). Dado que caminar es una de las funciones más importantes y valiosas para los pacientes con EM, su disfunción representa un compromiso importante en la calidad de vida (50). Tales observaciones destacan la importancia de la marcha como desenlace a evaluar en la investigación y la práctica clínica de la esclerosis múltiple.

La EDSS clasifica la disfunción de la marcha basada en un puntaje 4.0 o mayor (por ejemplo, si un paciente es capaz de caminar 500 vs. 300 m sin ayuda puntúa 4.0 y 4.5, respectivamente en el EDSS). Con ese fin, los puntajes por encima de 4.0 en el EDSS se basan principalmente en la disfunción de la marcha, en particular puntuaciones de 6.0-7.5. Esto hace que el EDSS y la caminata de 500 m sean una elección deficiente para medir la deambulaci3n en la investigaci3n clínicay la pr3ctica en etapas más tempranas de la EM (51).

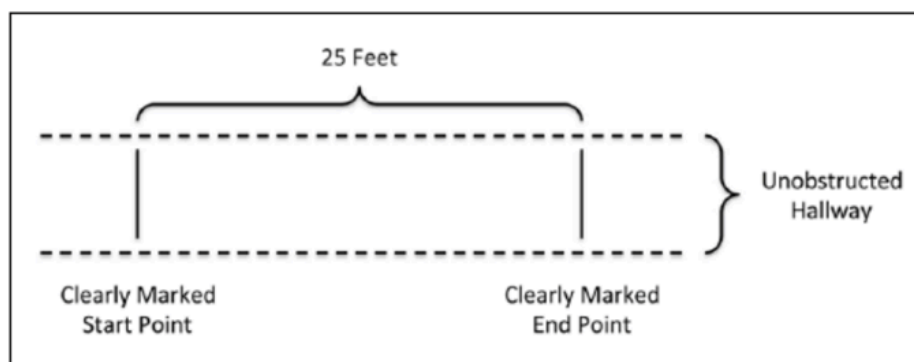
La prueba de la caminata de 25 pies fue descrita inicialmente en el Índice ambulatorio (AI) (52), que es una escala que evalúa movilidad basada en tiempo y grado de asistencia requerida cuando se caminan 25 pies tan rápido como sea posible de una

forma segura. La escala AI califica como 0 puntos al paciente asintomático y totalmente activo y 10 puntos al paciente postrado en cama. La expresión del rendimiento de T25FW se basó en una escala ordinal por lo que presentó una posibilidad de precisión reducida para capturar pequeños cambios en la deambulación a diferencia de lo que ocurriría si se expresara como un resultado continuo (53). Posterior a esto, la escala T25FW fue integrada con la prueba PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) y el test de 9 hoyos (9-HPT) en la versión original del MSFC (Compuesto Funcional de Esclerosis Múltiple). El MSFC ha sido incluido en una gran cantidad de ensayos clínicos, pero ha sido criticado debido a que su expresión como un z-score no es intuitiva para la interpretación y que depende de una población de referencia para el cálculo z-score. Además, la MSFC no ha sido aceptada por los reguladores como resultados primarios en los ensayos clínicos (49). Actualmente la prueba T25FW se usa incluso de forma aislada para evaluar el seguimiento de pacientes en EM en la práctica clínica y como desenlace primario en algunos estudios de intervenciones farmacológicas (54, 55) y de rehabilitación (56, 57).

La prueba T25FW es considerada como la medida objetiva que mejor caracteriza la discapacidad para caminar y puede usarse en pacientes con diferentes grados de discapacidad para la marcha dado la facilidad de su aplicación y la evidencia disponible en cuanto a reproducibilidad, validez y significancia clínica en puntajes de pacientes con EM (58), estas características justifican su papel en MSOAC como una herramienta de evaluación de desenlaces en ensayos clínicos para capturar de una forma más adecuada la discapacidad relacionada con EM (59).

### 3.6.1.2 Descripción de la prueba, administración y puntaje

El sujeto a ser examinado debe caminar tan rápido y seguro como sea posible a través de un camino lineal de 25 pies o 7.62 metros, como muestra la figura.



Tomado de: RW Motl *et al.* *Multiple Sclerosis Journal* 2017 (1–7). DOI:10.1177/13524587690823

La prueba comienza desde un punto estático (posición bípeda en reposo), el sujeto puede usar un dispositivo de asistencia para la marcha si lo requiere. La prueba debe ser realizada dos veces y el puntaje es el promedio en segundos de las dos ejecuciones.

El cronómetro se inicia cuando el sujeto empieza a caminar (despega el pie del suelo) y se detiene cuando el sujeto cruza la línea marcada a los 25 pies. Se le debe pedir que continúe caminando pasada la línea de finalización antes de enlentecer el paso y detenerse. El T25FW es práctico, requiere un equipo mínimo (cronómetro, portapapeles y forma de grabación) y espacio mínimo (pasillo de 25 pies sin obstrucciones). Colectivamente, esto hace que el T25FW sea un resultado altamente atractivo, fácil de administrar y de bajo costo para la investigación clínica y la práctica en EM (60).

## **3.6.2 Prueba de 9 hoyos (9-HPT)**

### **3.6.2.1 Introducción**

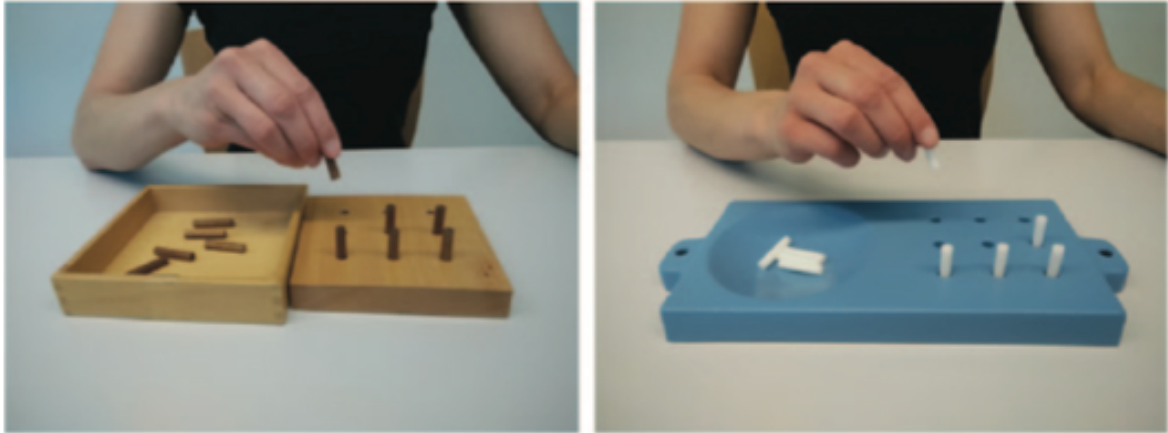
La prueba evalúa la fuerza muscular, la sensibilidad superficial y profunda, función extrapiramidal y la presencia de temblor (61).

### **3.6.2.2 Descripción de la prueba**

Esta prueba requiere que los participantes introduzcan y luego retiren nueve clavijas en nueve agujeros, uno a la vez, lo más rápido posible. El resultado de la prueba se expresa en los segundos transcurridos para llevar a cabo la ejecución completa del test. Se calcula también la velocidad dividiendo nueve en el tiempo que necesitó el sujeto para completar la prueba y en caso de que la persona no pueda completar la prueba, la velocidad se calcula usando el número de clavijas colocadas en comparación con el límite de tiempo de 300 segundos. El cálculo de las clavijas por segundo tiene la ventaja de evitar el efecto de piso en personas con disfunción severa de las extremidades superiores. Además, permite una distribución más normal de los datos, teniendo ventajas para el análisis estadístico. Se llevan a cabo cuatro ensayos (dos ensayos para cada mano). El manual de MSFC recomienda que se promedien dos ensayos para cada mano, se conviertan a recíprocos de los tiempos medios para cada mano, y luego se promedien los dos recíprocos. Si bien el último procedimiento de cálculo proporciona una puntuación única para la destreza manual, su significado es difícil de interpretar, ya que tiene el sesgo de la asimetría potencial que puede ocurrir entre las manos, esto hace que sea difícil comparar resultados en todos los estudios, por lo tanto, se recomienda que el tiempo promedio para completar la tarea sea informado tanto para las manos dominantes como para las no dominantes por separado (62).

Existen diferentes versiones del dispositivo para llevar a cabo esta prueba, variando el tipo de material, la dimensión de superficie y la forma del contenedor, pero no varía el tamaño del agujero de las clavijas, ni la distancia entre los agujeros. Es importante destacar que los tiempos de ejecución en la versión original fueron llevados a cabo con un dispositivo de madera descrito por Mathiowetz et al (63). La última versión, de plástico, parece ser la más utilizada y se recomienda para la máxima estandarización (Figura 2).





**Figura 2.** Tomado de: Peter Feys, et al. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1:1-10  
DOI:10.1177/35245856690824

### 3.6.3 Prueba de dígito-símbolo (SDMT)

#### 3.6.3.1 Introducción

La disminución de velocidad de procesamiento cognitivo fue identificado como un síntoma central de la EM en 1877 por Charcot (64). Llevó más de un siglo aplicar rigurosamente los métodos psicométricos a esta población, confirmando la hipótesis de Charcot de que la bradifrenia es un déficit central en la EM. Inicialmente se llevaron a cabo dos pruebas para la medición de la velocidad de procesamiento, el PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) y la Prueba de Modalidad Dígito-Símbolo (SDMT) (65,66). Debido a su facilidad de administración y otros factores como la fiabilidad, validez predictiva, sensibilidad y especificidad (67), el SDMT se ha situado a la vanguardia de la evaluación neuropsicológica en la EM. Durante los últimos 5 años, se ha convertido en la prueba neuropsicológica más comúnmente utilizada de la velocidad de procesamiento (68).

#### 3.6.3.2 Descripción de la prueba

La prueba consiste en una página encabezada por una clave que combina los dígitos individuales 1-9 con nueve símbolos (Figura 3). Las filas a continuación solo contienen símbolos, la tarea del sujeto es escribir o informar oralmente el número correcto en los espacios a continuación. Después de completar los primeros 10 elementos con orientación, el tema se cronometra para determinar cuántas respuestas se pueden hacer en 90 segundos. En la administración estándar del SDMT, la tarea de respuesta escrita se realiza primero, seguida de una tarea de respuesta oral, utilizando los mismos estímulos. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios de EM omiten la administración de respuestas escritas y solo utilizan la versión oral para disminuir el impacto motor sensorial del uso de la versión escrita. Por lo tanto, el examinador utiliza un formulario

de puntuación en el que registra las respuestas de voz del sujeto. Las respuestas correctas aparecen en la forma del examinador haciendo que la calificación sea rápida, con una mínima posibilidad de error (69).

‡	§	□	¬	!	H	Γ	≡	∫
1	2	3	4	5	6	7	8	9

---

∫	□	¬	∫	‡	§	¬	H	∫	§	¬	∫	§	∫	¬

H	§	∫	¬	□	§	‡	H	∫	¬	§	≡	H	‡	Γ

H	□	!	Γ	∫	‡	!	H	Γ	□	¬	≡	‡	H	!

**Figura 3. Prueba SDMT.** Tomado de: Ralph HB, et al. *Multiple Sclerosis Journal* 2017 (1–13)  
DOI:10.1177/135245857690821

## 3.6.4 Prueba de agudeza visual al bajo contraste (LCLA)

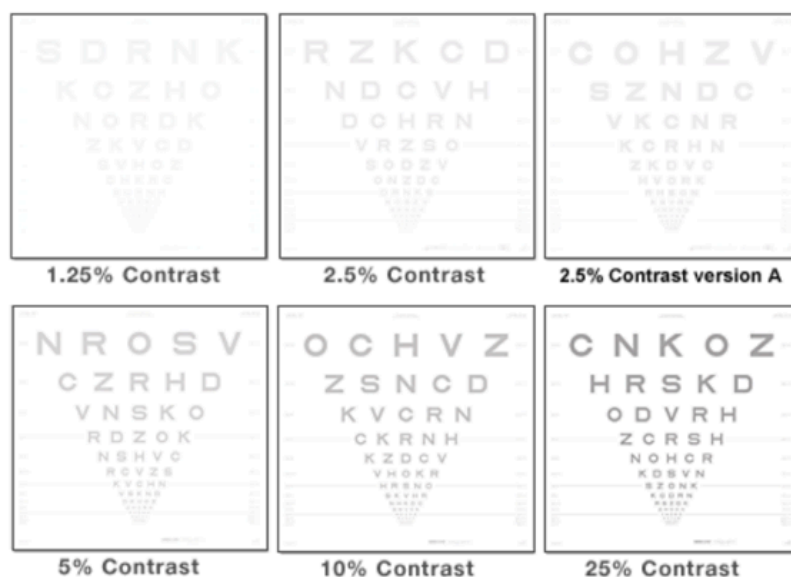
### 3.6.4.1 Introducción

El contraste es la cantidad de luminosidad u oscuridad contenida por un objeto en comparación con su fondo. La diferencia más pequeña en contraste distinguida por el ojo se conoce como el umbral de contraste, usualmente reportado como su valor recíproco, que también se conoce como sensibilidad al contraste (1 / umbral de contraste) (70). El umbral de contraste es la cantidad mínima de contraste necesaria para que un individuo discierna un objeto de su fondo, y para las personas con EM se ha encontrado que el umbral de contraste es más alto que el de individuos sanos, incluso cuando la agudeza visual es igual entre los dos grupos (75), por lo tanto, la sensibilidad visual al contraste se ha convertido en la principal medida para evaluar la discapacidad visual en los pacientes con EM. Dado que la disfunción visual es una de las manifestaciones más comunes de esta enfermedad, los resultados de la medición de la visión son importantes para examinar el efecto del tratamiento. La agudeza visual de bajo contraste captura la pérdida visual que no se observa en las mediciones de agudeza visual de alto contraste (HCVA) y esto afecta la calidad de vida incluso muchos años después de un episodio de neuritis óptica (71). Hay estudios que revelan una correlación entre LCLA, la escala EDSS, MSFC, la capa de fibras nerviosas retinianas y la capa de células ganglionares más la capa plexiforme interna en la tomografía de coherencia

óptica, RMN cerebral, potenciales evocados visuales, electroretinograma y función pupilar (72-74).

### 3.6.4.2 Descripción de la prueba

Para la realización de la prueba, se usa la carta de Sloan de agudeza de letras de bajo contraste al 1.25% o 2.5% (Figura 4). Estas tablas tienen un formato estandarizado que se caracteriza porque cada línea tiene el mismo número de letras (cinco por línea); el espacio entre las letras y las líneas es proporcional al tamaño de la letra; el cambio en la agudeza visual de una línea a otra ocurre en pasos logarítmicos iguales (el cambio de tres líneas constituye una duplicación del ángulo visual); la agudeza visual puede especificarse mediante notación de Snellen con fines descriptivos por el número de letras identificadas correctamente. La carta mide 14 × 14 y puede montarse en un gabinete retroiluminado, eliminando así la necesidad de estandarizar los niveles de iluminación de la sala.



**Figura 4. Cartas de Sloan de bajo contraste** Tomado de: <https://www.good-jite.com/Details.cfm?ProdID=198>

Los diagramas de cartas de Sloan son administrados fácil y confiablemente por personal no médico entrenado en ensayos clínicos de EM. Las pruebas se realizan con las luces apagadas y los cuadros colocados en un gabinete retroiluminado. Los pacientes están sentados a 2 metros de distancia y se les pide que lean las letras en voz alta procediendo de arriba a abajo y de izquierda a derecha hasta que ya no puedan ver las letras. El puntaje para cada tabla se cuantifica como el número de letras identificadas correctamente con una puntuación máxima de 70 letras.

Esta prueba no es usada con frecuencia en la consulta de neurología dado que requiere una iluminación estandarizada o cabina retroiluminada y la carta de Sloan no está disponible ampliamente en nuestro país. Como no hace parte del seguimiento clínico de

rutina en los pacientes con esclerosis múltiple y requiere elementos con los que no contamos, esta prueba no hará parte de este estudio.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

- Determinar los valores de referencia para tres de las cuatro pruebas de desenlace establecidas por Consorcio de Evaluación de Desenlaces en Esclerosis Múltiple (MSAOC) en una población sana de Bogotá, Colombia.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Determinar la correlación de los resultados de las tres pruebas entre la administración guiada por un experto y la administración autónoma de las mismas.
- Establecer valores de referencia para el test de la caminata de 25 pies (T25WF) en una población sana de Bogotá, Colombia.
- Determinar los valores normales para la prueba de 9 hoyos (9-HPT) en una población sana de Bogotá, Colombia.
- Establecer valores de referencia para el test de dígito-símbolo (SDMT) en una población sana de Bogotá, Colombia.

## **5. Metodología**

### **5.1 Tipo de estudio**

Estudio descriptivo de corte transversal

### **5.2 Lugar**

- Facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia
- Hospital Universitario Nacional de Colombia

### **5.3 Población de estudio**

Personas sanas, hombres y mujeres, entre los 18 y 80 años

## **5.4 Muestra**

### **5.4.1 Criterios de inclusión**

Mujeres y hombres sanos entre los 18 y 80 años.

### **5.4.2 Criterios de exclusión**

Alteración de la conciencia, discapacidad cognitiva, motora o sensitiva

### **5.4.3 Tamaño muestral**

Teniendo en cuenta un poder del 90%, un alfa de 0.01, un valor esperado de 3.0 +/- 1.5 en las pruebas T25FW, 9HPT y SDTM se calculó un tamaño de la muestra de **37 participantes**.

## **5.5 Protocolo de recolección de la información**

Se realizará una selección de pacientes a conveniencia, en un muestro no probabilístico. Se hará la recolección de la muestra en el hall de la facultad de medicina y en el hall principal del Hospital Universitario Nacional de Colombia (estudiantes de medicina, enfermería, farmacia, terapias, trabajo social, residentes de todas las especialidades, familiares de pacientes). Los individuos elegidos deberán tener entre 18 a 80 años y aproximadamente la mitad serán hombres y la mitad mujeres.

Las personas que cumplan los criterios de inclusión serán invitados a participar en el estudio por un neurólogo o residente de neurología, se dará una explicación verbal de la justificación y los objetivos del estudio, si la persona está de acuerdo, se procederá a la realización de un examen neurológico para evaluar la ausencia de criterios de exclusión del estudio, si la persona es seleccionada, se entregará el consentimiento informado (Anexo A) para este fin, en caso de que acepte, se procederá a la realización de las pruebas descritas de la siguiente manera:

La mitad de las personas que hacen parte de la muestra harán primero las pruebas guiadas por el examinador y 30 minutos después se le entregará una carta de instrucciones para que realicen las pruebas de forma autónoma sin intervención alguna por parte del examinador. La otra mitad de las personas harán primero las pruebas de forma autónoma y 30 minutos después repetirán los ejercicios de forma guiada.

Las indicaciones que se le darán a los sujetos es la siguiente:

- Prueba de la caminata de 25 pies: La persona a evaluar debe estar en posición bípeda sobre la línea de inicio de la prueba. La prueba comienza desde un punto estático (posición bípeda en reposo), el sujeto puede usar un dispositivo de asistencia para la marcha si lo requiere. Se le explica al sujeto que debe caminar tan rápido y seguro como

sea posible a través de un camino linear de 25 pies o 7.62 metros, como muestra la figura 1. Se le pide que debe continuar caminando pasada la línea de finalización antes de enlentecer el paso y detenerse. El cronómetro se inicia cuando el sujeto empieza a caminar (despega el pie del suelo) y se detiene cuando cruza la línea marcada a los 25 pies. La prueba debe ser realizada dos veces y el puntaje es el promedio en segundos de las dos ejecuciones.

- **Prueba de los 9 hoyos:** La prueba inicia con el sujeto sentado frente a una mesa donde está ubicado el dispositivo de los 9 hoyos y clavijas de madera. Se le explica al sujeto que debe introducir y luego retirar nueve clavijas en nueve agujeros, uno a la vez, lo más rápido posible. El resultado de la prueba se expresa en los segundos transcurridos para llevar a cabo la ejecución completa del test. Se calcula también la velocidad dividiendo nueve en el tiempo que necesitó el sujeto para completar la prueba y en caso de que la persona no pueda completar la prueba, la velocidad se calcula usando el número de clavijas colocadas en comparación con el límite de tiempo de 300 segundos.
- **Prueba de dígito símbolo:** La prueba inicia con el sujeto sentado frente a una mesa donde está puesta una página encabezada por una clave que combina los dígitos individuales 1-9 con nueve símbolos (Figura 3). Las filas a continuación solo contienen símbolos, la tarea del sujeto es informar verbalmente el número correcto en los espacios a continuación. Después de completar los primeros 10 elementos con orientación, el tema se cronometra para determinar cuántas respuestas se pueden hacer en 90 segundos. El examinador utiliza un formulario de puntuación en el que registra las respuestas verbales del sujeto tanto correctas como incorrectas, en esos 90 segundos.

La aplicación autónoma de las pruebas se llevará a cabo entregando una carta de instrucciones a la persona para que realice las pruebas sin la intervención del examinador. La información será recolectada por uno de los investigadores mediante el uso del software REDcap.

## 5.6 Variables del estudio

Variables	Definición	Clasificación	Unidad de medida
<b>Edad</b>	Años cumplidos	Cuantitativa continua	Años
<b>Escolaridad</b>	Último curso finalizado	Cualitativa nominal	Primaria
			Secundaria
			Técnica
			Universitaria
			Postgrado
<b>Estado civil</b>		Cualitativa nominal	Soltero
			Unión libre
			Viudo
<b>Sexo</b>		Cualitativa nominal	Femenino
			Masculino

<b>Tiempo promedio de la prueba T25FW administración guiada</b>	Promedio de los dos tiempos de realización de la caminata de 25 pies en la administración guiada	Cuantitativa continua	Segundos
<b>Tiempo promedio de la prueba 9-HPT mano derecha guiada</b>	Promedio de los dos tiempos de realización de la prueba de los 9 hoyos y clavijas con la mano derecha en la administración guiada	Cuantitativa continua	Segundos
<b>Tiempo promedio de la prueba 9-HPT mano izquierda guiada</b>	Promedio de los dos tiempos de realización de la prueba de los 9 hoyos y clavijas con la mano izquierda en la administración guiada	Cuantitativa continua	Segundos
<b>Respuestas correctas en la prueba de Dígito-Símbolo guiada</b>	Número de respuestas correctas en 90 segundos durante la prueba de Dígito-Símbolo	Cuantitativa continua	Numero de respuestas correctas
<b>Tiempo promedio de la prueba T25FW autoadministración</b>	Promedio de los dos tiempos de realización de la caminata de 25 pies en la administración autónoma	Cuantitativa discreta	Segundos
<b>Tiempo promedio de la prueba 9-HPT mano derecha - autoadministración</b>	Promedio de los dos tiempos de realización de la prueba de los 9 hoyos y clavijas con la mano derecha en la administración autónoma	Cuantitativa continua	Segundos
<b>Tiempo promedio de la prueba 9-HPT mano izquierda - autoadministración</b>	Promedio de los dos tiempos de realización de la prueba de los 9 hoyos y clavijas con la mano izquierda en la administración autónoma	Cuantitativa continua	Segundos
<b>Respuestas correctas en la prueba de Dígito-Símbolo - autoadministración</b>	Número de respuestas correctas en 90 segundos durante la prueba de Dígito-Símbolo de forma autónoma	Cuantitativa discreta	Número de respuestas correctas

## 5.7 Calidad de los datos y control de sesgo

- Sesgo de selección: Se hará una evaluación por un experto (Neurólogo o residente de Neurología) previo al ingreso al estudio de cada uno de los participantes realizando un examen físico para evitar que sean elegidas personas que no cumplan con los criterios de inclusión o que tengan algún criterio de exclusión.

- Sesgo de medición: Los tiempos que tarden los participantes en llevar a cabo las pruebas se medirán con un cronómetro de celular, el momento en que empieza a contar el tiempo en cada una de las pruebas está estandarizado, como se explicó en el marco teórico.
- Sesgo de confusión: Para evitar que el entrenamiento del participante afecte la correlación entre resultados de las pruebas de forma guiada y autoadministrada, aleatoriamente se repartirá la muestra en dos de forma que la mitad de los participantes primero realicen las pruebas de forma guiada y luego autoadministrada, y la otra mitad de los participantes realicen primero las pruebas de forma autoadministrada y luego guiada. El tiempo entre cada forma de administración es de 30 minutos.

## 5.8 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentarán en forma de medidas de resumen y dispersión según su distribución estadística, por otro lado las variables cualitativas se presentarán en forma de frecuencias absolutas y relativas. Se evaluará la correlación entre los resultados de las pruebas según si fueron administradas con la guía por un experto y la administración autónoma de las mismas mediante un rho de Pearson o de Spearman según corresponda. La base de datos en EXCEL exportada a través de REDcap será analizada en el paquete estadístico STATA 13.0.

## 6. Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación se realizará bajo las condiciones estipuladas en la Declaración de Helsinki y por el Ministerio de Salud de la República de Colombia mediante la Resolución número 8430 de 1993. De igual forma, se desarrollará de acuerdo con los principios éticos del Reporte Belmont de respeto, dignidad, autonomía, justicia, no maleficencia y beneficencia. Esta investigación está clasificada como Investigación con **riesgo mínimo** como lo dicta el Artículo 11 de la Resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud: “Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en exámenes físicos entre los que se consideran pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías... ejercicio moderado en voluntarios sanos, en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución”



Este estudio se presentará ante el comité de ética del Hospital Universitario Nacional de Colombia para su evaluación y aprobación. Todas las actividades del proyecto iniciarán únicamente cuando se cuente con la respuesta del comité de ética. No existe ningún conflicto de interés en el desarrollo de este estudio por parte de los investigadores.

## 7. Resultados

Se evaluaron 43 personas sanas (20 hombres y 13 mujeres) entre los 18 y los 80 años. En la tabla 1 se resumen las variables sociodemográficas de la población evaluada.

Tabla 1. Variables sociodemográficas			
Variables categóricas	Frecuencia n=43	Porcentaje	
Género			
Mujer	23	53,49	
Hombre	20	46,51	
Escolaridad			
Primaria	5	11,63	
Secundaria	6	13,93	
Técnica	9	20,93	
Universitaria	14	32,56	
Postgrado	9	20,93	
Lateralidad			
Derecha	31	72,09	
Izquierda	9	20,93	
Ambas	3	6,98	
Variables cuantitativas	Media	DE	Rango
Edad	42,06	17,94	18-80
Talla (m)	1,66	0,76	1,5-1,82
Peso (Kg)	66,83	11,43	45-95
IMC	24,24	3,79	18,3-33,3

Cada forma de administración de las pruebas (guiada y autoadministrada) fue realizada por cada participante, excepto por dos participantes que no realizaron la prueba guiada y tres participantes que no realizaron la prueba autoadministrada. De esta forma, se obtuvieron 40 datos para la forma de administración guiada y 41 datos para la forma autoadministrada en cada una de las 3 pruebas. La base de datos en EXCEL exportada a través de REDcap fue analizada en el paquete estadístico STATA 13.0.

Con los resultados de cada prueba se analizó la media, desviación estándar, valor mínimo y valor máximo. Teniendo en cuenta que los percentiles 1 a 24 indican puntuaciones por debajo de la norma y 76 a 99 corresponden a puntuaciones por arriba

Tabla 2. Resultados de las pruebas en según la forma de administración								
Forma de administración	Prueba	Minimo	25%	50%	75%	Maximo	Media	Desviación Estandar
Auto-administrada n=41	T25FW	3,05	3,6	3,98	4,4	5,88	4,06	0,64
	9HPT Dominante	14,53	17,52	19,15	21,89	25,65	19,65	2,83
	9HPT No dominante	14,93	18,05	21,47	23,49	25,5	20,77	2,86
	SDMT	50	60	63	70	85	65,7	8,5
Guiada n=40	T25FW	3,15	3,7	3,98	4,66	5,85	4,16	0,68
	9HPT Dominante	14,53	18,06	20,44	22,28	25,34	20,28	2,66
	9HPT No dominante	11,79	18	21,7	23,24	39,78	21,07	4,56
	SDMT	24	58,5	64,5	70	90	64,1	13,19

de lo normal, se analizaron los percentiles 25%, 50% y 75% de cada una de las pruebas, en ambas formas de administración. Estos valores se muestran en la tabla 2.

Para determinar los valores normales de cada prueba, se categorizó la muestra por edad, escolaridad e IMC y se consideró como normal el intervalo entre los percentiles 25 a 75, como se muestra en las siguientes tablas:

Tabla 3. Valores de T25FW									
Percentil	18 a 30 años			31 a 50 años			Mayores de 50 años		
	IMC= 18 a 25	IMC= 25 a 30	IMC > 30	IMC= 18 a 25	IMC= 25 a 30	IMC > 30	IMC= 18 a 25	IMC= 25 a 30	IMC > 30
1	3,15	3,15	3,15	3,15	3,39	3,39	3,15	3,67	3,60
10	3,35	3,33	3,31	3,39	3,78	3,60	3,39	3,72	3,67
25	3,61	3,60	3,57	3,67	3,98	3,82	3,68	3,97	3,77
50	3,78	3,96	3,75	3,95	4,20	3,99	3,95	4,21	4,04
75	4,08	4,38	4,25	4,42	4,79	4,77	4,55	5,10	5,10
90	5,00	4,98	5,20	4,98	5,11	5,43	5,11	5,67	5,67
95	5,10	5,15	5,55	5,10	5,85	5,67	5,67	5,85	5,85
99	5,12	5,85	5,67	5,11	5,85	5,67	5,85	5,85	5,85
Media	3,95	4,03	4,01	4,02	4,37	4,29	4,13	4,48	4,50
Desv Est	0,54	0,66	0,70	0,55	0,63	0,66	0,72	0,71	0,80

Tabla 4. Valores de 9HPT						
Percentil	9HPT mano dominante			9HPT mano no dominante		
	18 a 30 años	31 a 50 años	> 50 años	18 a 30 años	31 a 50 años	> 50 años
1	14,53	17,52	16,95	14,93	14,55	11,79
10	15,71	18,11	17,28	16,66	16,22	16,76
25	16,62	19,69	19,06	18,04	18,2	17,96
50	18,72	21,56	22,17	20,81	21,78	23,37
75	20,50	21,98	23,65	22,48	22,46	24,81
90	22,39	22,45	25,11	23,22	22,71	26,58
95	22,89	23,49	25,34	39,78	23,56	27,06
99	22,89	23,49	25,34	39,78	23,56	27,06
Media	18,81	20,88	21,44	21,12	20,43	21,62
Desv Est	2,41	1,81	2,94	5,72	2,9	4,58

Tabla 5. Valores de SDMT									
Percentil	18 a 30 años			31 a 50 años			Mayores de 50 años		
	Primaria	Bachiller-técnico	Pregrado Posgrado	Primaria	Bachiller-técnico	Pregrado Posgrado	Primaria	Bachiller-técnico	Pregrado Posgrado
1	24	24	24	24	52	30	24,0	30,0	30,0
10	60	55	50	56	55	50	40,0	50,0	50,0
25	63	59	60	59	58	58	53,5	55,0	58,5
50	65	65	65	65	62	63	60,0	59,5	63,5
75	78	77	72	70	69	71	68,0	69,0	71,0
90	85	82	82	72	72	82	70,5	85,0	82,0
95	90	85	85	90	85	82	80,5	90,0	90,0
99	90	90	90	90	85	90	90,0	90,0	90,0
Media	68,65	65,81	63,96	63,73	63,61	64,07	59,20	61,38	64,96
Desviación Estandar	13,65	13,95	15,23	12,29	7,94	11,96	14,31	13,48	12,88

### Análisis de correlación

La correlación de los resultados entre cada forma de administración de las pruebas se analizó mediante un Rho de Spearman, encontrando correlación significativa de todas las pruebas entre las dos formas diferentes de aplicación de las mismas como lo muestra la tabla 6. La matriz de correlaciones se muestra en el anexo 3.

Tabla 6. Correlación Spearman entre ambas formas de aplicación			
Prueba	Valor (Rho)	P valor	Correlacion significativa
T25FW	0,37	0,01	Sí
9HPT Dominante	0,61	0,000	Sí
9HPT No dominante	0,65	0,000	Sí
SDMT	0,54	0,000	Sí

Además, se realizó un análisis gráfico de Bland-Altman para comparar las dos técnicas de aplicación de la prueba, midiendo la diferencia entre ambos métodos. Este tipo de análisis cuantifica la diferencia media entre ambos métodos.

En esta representación, el eje Y corresponde a las diferencias entre los valores pareados de los métodos A (guiado) y B (autoadministrado), mientras que el eje X representa el respectivo valor de la media de ambos ( $A+B/2$ ). Los límites de concordancia establecen el rango en el que se encontraran aproximadamente un 95% de las veces, las diferencias en los datos de una técnica y de la otra. En este caso el rango es de lo que indica una concordancia significativa.

## 8. Discusión

Este trabajo determina los valores normales de las pruebas T25FW, 9-HPT y SDMT en una población sana de Bogotá, Colombia. El conocer los intervalos donde se espera que estén la mayoría de personas sanas, permite mejorar la evaluación de los pacientes con Esclerosis Múltiple dado que con estos datos, se puede determinar con una primera evaluación, el percentil en el cual se encuentra cada paciente, y de esta forma, tener mayor asertividad en el manejo a seguir.

Existen trabajos previos que evalúan el cambio significativo entre una medición y otra en el mismo paciente, se sabe que un cambio de al menos 20% entre un resultado y otro en diferentes momentos de evaluación, representa un cambio con significancia clínica. Sin embargo, no se conocen los valores normales de estas pruebas, siendo este el primer trabajo que determina los intervalos esperados de las pruebas, esta información será muy útil en la primera evaluación funcional de los pacientes con esclerosis múltiple.

Además de determinar los intervalos esperados para cada prueba según la edad, escolaridad e índice de masa corporal, se evaluó la correlación entre dos formas de administración: guiada vs autoadministrada. La correlación de las 3 pruebas fue significativa, con diferencias en poder, dado que se obtuvo una correlación débil para T25FW ( $Rho$  0.3), media para SMDT ( $Rho$  0.54) y fuerte para 9HPT ( $Rho$  0.61 mano dominante y 0.65 mano no dominante). Esto permite suponer que las pruebas pueden ser administradas ya sea de forma autónoma o de la mano de un guía experto. Cabe aclarar que esta suposición derivada de este estudio se aplica solamente a la gente sana. Se requieren estudios adicionales para determinar si hay una correlación de las 2 formas de administración en personas con esclerosis múltiple teniendo en cuenta el compromiso cognitivo y motor que tiene este grupo de pacientes. En este sentido, sí existen estudios en otros países que han evaluado la correlación en personas con la enfermedad, encontrando una correlación significativa entre ambos métodos de administración de las pruebas, lo que ha permitido el desarrollo de algunas aplicaciones digitales que permiten a los pacientes medir su propio rendimiento en cada prueba.

## 9. Presupuesto

El estudio se desarrolló sin financiación específica. El tiempo para esto es protegido en el caso de docentes. Los otros investigadores donaron el tiempo dedicado a la investigación sin remuneración alguna. El HUN cuenta con licencia específica para el software con el que se desarrolló la investigación. Los gastos en implementos de oficina corrieron por cuenta de los investigadores.

## 10. Cronograma de actividades

Actividades	Año	2018	2019												2020												2021
	Mes		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	3
Planeación del trabajo de investigación																											
Definición del planteamiento del problema	X	X	X																								
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X																						
Elaboración del proyecto de investigación					X	X	X																				
Presentación del protocolo a tutor y par evaluador							X																				
Presentación del protocolo de investigación a comité de ética							X																				
Revisión y ajustes sugeridos							X	X	X	X	X	X															
Presentación del protocolo de investigación a comité asesor de facultad												X															
Ejecución del proyecto																											
Recolección de los datos													X	X	X	X						X	X				
Ingreso de la información en la base de datos														X	X	X						X	X				
Procesamiento de los datos																						X					
Análisis e interpretación y discusión de resultados																						X					
Evaluación por tutor y par evaluador																							X				
Divulgación																											



11. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139.
12. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:519.
13. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, et al. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* 2013; 80:1501.
14. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75:2121.
15. Patten SB, Beck CA, Williams JV, et al. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003; 61:1524.
16. Fredrikson S, Cheng Q, Jiang GX, Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology* 2003; 22:146.
17. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6:1.
18. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Hypnotic use and fatigue in multiple sclerosis. *Sleep Med* 2015; 16:131.
19. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61:201.
20. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:111.
21. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1273.
22. Frohman EM, Zhang H, Dewey RB, et al. Vertigo in MS: utility of positional and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000; 55:1566.
23. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10:589.
24. Rinker JR 2nd, Salter AR, Walker H, et al. Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2015; 5:e006714.
25. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154:632.
26. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, et al. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med* 2015; 16:1597.
27. Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler* 1999; 5:428.
28. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21:342.
29. Selhorst JB, Saul RF. Uhthoff and his symptom. *J Neuroophthalmol* 1995; 15:63.
30. Humm AM, Beer S, Kool J, et al. Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:2493.
31. Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, et al. Effects of temperature in multiple sclerosis: A review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 1996; 10:23.

32. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278.
33. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11:157.
34. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl:S6.
35. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:1996.
36. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17:162.
37. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkil KA, et al. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology* 2016; 87:680.
38. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004; 62:226.
39. Ingle GT, Thompson AJ, Miller DH. Magnetic resonance imaging in primary progressive multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39:261.
40. Smith ME, Stone LA, Albert PS, et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1993; 33:480.
41. van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:675.
42. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci* 2000; 174:85.
43. Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, et al. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 49:793.
44. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50:1282.
45. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain* 2018; 141:1075
46. Richard A Rudick, Nicholas LaRocca, Lynn D Hudson et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium: Genesis and initial project plan. *Multiple Sclerosis Journal* 2013. 0(0) 1–6
47. U. S. Food and Drug Administration. *Innovation or stagnation: Challenges and opportunity on the critical path to new medical products*, [www.fda.gov/ScienceResearch/Special-Topics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesRe-ports/ucm077262.htm](http://www.fda.gov/ScienceResearch/Special-Topics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesRe-ports/ucm077262.htm). (2004, accessed 26 February 2013).
48. Murray TJ. *Multiple sclerosis: The history of a disease*. New York: Demos, 2005
49. Goldman MD, Motl RW and Rudick RA. Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 229–239.



50. LaRocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: Perspectives of patients and care partners. *Patient* 2011; 4: 189–201
51. Hessen C, Bohm J, Reich C, et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: Gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14: 988–991.
52. Hauser SL, Dawson DM, Lerich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308: 173–180.
53. Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH, et al. The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 1419–1424.
54. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1134–1141.
55. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 494–502.
56. Motl RW. Ambulation and multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24: 325–336.
57. Pearson M, Bieberg G and Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 1339–1348.
58. Kieseier BC and Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 914–924.
59. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, et al. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: Current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2012; 11: 467–476.
60. Robert W M. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1:1–7
61. Lamers I, Cattaneo D, Chen CC, et al. Associations of upper limb disability measures on different levels of the International Classification of Functioning, Disability and Health in people with multiple sclerosis. *Phys Ther* 2015; 95: 65–75.
62. Peter Feys, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1:1-10
63. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, et al. Adult norms for the Nine Hole Peg Test of finger dexterity. *OTJR: Occup Particip Health* 1985; 5: 24–38.
64. Charcot JM. Lectures on the *Diseases of the Nervous System*. London: New Sydenham Society, 1877.
65. Gronwall DMA. Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977; 44: 367–373.
66. Smith A. *Symbol digit modalities test: Manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1982.
67. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, et al. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 550–562.
68. Costa SL, Genova HM, DeLuca J, et al. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler*. Epub ahead of print 9 May 2016.

69. Ralph HB Benedict, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017. 1-13.
70. Richman J, Spaeth GL and Wirostko B. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(7): 1100– 1106.
71. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: A final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 2008; 115(6): 1079.e5–1082.e5.
72. Kupersmith MJ, Seiple WH, Nelson JI, et al. Contrast sensitivity loss in multiple sclerosis. Selectivity by eye, orientation, and spatial frequency measured with the evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(6): 632–639.
73. Davies EC, Galetta KM, Sackel DJ, et al. Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral- domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: Application of a high-precision manual estimation technique. *J Neuroophthalmol* 2011; 31(3): 260–264.
74. Seigo MA, Sotirchos ES, Newsome S, et al. In vivo assessment of retinal neuronal layers in multiple sclerosis with manual and automated optical coherence tomography segmentation techniques. *J Neurol* 2012; 259(10): 2119–2130.
75. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology* 2003; 61(10): 1367–1373.
76. E. Maillart, et al. Acceptability in clinical practice of MSCopilot, a smartphone application for the digital self-assessment of patients living with MS. ECTRIMS Online Library. Maillart E. Oct 11, 2018; 228545

# Anexo A: Consentimiento Informado

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_, identificado con la C.C. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, hago constar que voluntariamente acepto participar como sujeto de investigación en el estudio respaldado por la Universidad Nacional de Colombia titulado: **Valores normales de las pruebas MSOAC en población sana en Bogotá y comparación entre administración guiada y administración autónoma de las pruebas**; estoy de acuerdo en llevar a cabo la prueba de caminata de 25 pies, el test de los 9 hoyos y la prueba de dígito-símbolo.

Autorizo que con protección de mi identidad, pueda utilizarse la información consignada en el cuestionario con fines de enseñanza, investigación, y/o divulgación científica por parte de los miembros de la comunidad académica de la Universidad Nacional de Colombia.

La doctora Estefanía Arenas Vargas me ha informado extensamente sobre los objetivos del estudio y me ha aclarado los detalles del proceso de investigación al que seré sometido como participante de este proyecto.

Queda totalmente establecido que podré retirarme del estudio en el momento que lo decida y **tendré total garantía de confidencialidad sobre la información y resultados obtenidos. Entiendo que** este estudio no tendrá ningún costo para mí, ni para mi sistema de cobertura en salud.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante  
Documento de Identidad

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo  
Documento de Identidad

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador(a)

Hecho en Bogotá, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

Para ampliar información acerca de sus derechos por favor contactar a Estefanía Arenas Vargas, correo [learenasv@unal.edu.co](mailto:learenasv@unal.edu.co).